

Samuel Guillaume

DEKSMEDETOMIDIININ KÄYTTÖ LAPSIPOTILAJEN SEDAATIOSSA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2019

Samuel Guillaume

DEKSMEDETOMIDIININ KÄYTTÖ LAPSIPOTILAIDEN SEDAATIOSSA

Anestesiologian ja tehohoidon kliininen laitos

Kevätlukukausi 2019

Vastuuhenkilö: Panu Uusalo

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

SAMUEL GUILLAUME: Deksmedetomidiinin käyttö lapsipotilaiden sedaatiossa

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 26 sivua

Anestesiologia

Kesäkuu 2019

Tämä syventävä työ koostuu kahdesta osasta: kirjallisuuskatsauksesta deksmedetomidiinin käytöstä lapsipotilaiden sedaatiossa sekä tutkimusryhmämme tekemän tutkimuksen esittelystä.

Tutkimuksessamme tarkasteltiin intranasalisesti (nenän limakalvoille) LMA-MAD Nasal™-sumuttimella annostellun deksmedetomidiinin farmakokinetiikkaa ja -dynamiikkaa terveillä 1 kk-11 v ikäisillä lapsipotilailla. Tutkimme lisäksi nenän limakalvoille annostellun deksmedetomidiinin vaikutusta toisen anesteetin (tiopentaalin) tarpeeseen sedaatiota tarvitsevilla lapsipotilailla.

Tutkimukseen otti osaa 50 lasta, jotka saivat 2-3 µg/kg deksmedetomidiinia intranasalisesti ennen toimenpiteeseen menemistä. Verinäytteistä analysoitiin deksmedetomidiinin ja katekoliamiinien plasmapitoisuuksia eri aikapisteinä. Deksmedetomidiinin psykomotorisia vaikutuksia seurattiin käyttäen Comfort-B asteikkoa, heti ennen deksmedetomidiinin antoa ja sitten kun verinäytteitä otettiin. Samalla kirjattiin sydämen syke ja perifeerinen happisaturaatio. Näin selvitettiin intranasalisesti annostellun deksmedetomidiinin soveltuvuutta lasten toimenpidesedaatioon.

Lapsipotilailla nenän limakalvoille annostellun deksmedetomidiinin huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 37 min ja huippuvaikutus 45 min kuluttua lääkkeen annostelusta. Huippupitoisuus ja altistus lääkkeelle pienenivät iän myötä. Nenän limakalvoille annosteltu deksmedetomidiini aiheutti merkittävän sedaation annoksella 2-3 µg/kg. Verrattuna aiempaan sedaatiomenetelmään, deksmedetomidiinin käyttö vähensi merkittävästi tiopentaalin tarvetta lapsipotilaiden sedaatiossa magneettikuvausta varten.

Löydöksemme kannustavat käyttämään nenän limakalvoille annosteltua deksmedetomidiinia lapsipotilailla, jotka tarvitsevat kevyttä tai kohtalaista sedaatiota, mutta annostelusta tarvitaan lisää klinisiä tutkimuksia.

Tutkimuksesta hyväksyttiin toukokuussa 2019 julkaisu kansainväliseen vertaisarvioituun anestesiologian alan lehteen: *Uusalo P, Guillaume S, Siren S, Manner T, Vilo S, Scheinin M, Saari TI. Pharmacokinetics and sedative effects of intranasal dexmedetomidine in ambulatory pediatric patients. Anesth Analg. In press*

Asiasanat: deksmedetomidiini, intranasaalinen, lasten sedaatio

DEKSMEDETOMIDIININ KÄYTTÖ LAPSIPOTILAIDEN SEDAATIOSSA

Sisällys

Johdanto	6
Lasten sedaatio	6
Lasten sedaatiossa perinteisesti käytettävät lääkeaineet	6
Bentsodiatsepiinit	6
Ketamiini	7
Typpioksiduuli	8
Propofoli	9
Barbituraatit	10
Tiopentaali	10
Pentobarbitaali	10
Metoheksitaali	11
Muut sedatiivit	11
Kloraalihydraatti	11
Opioidit	11
Alfa-2-agonistit	12
Adrenergiset reseptorit	12
Toimintamekanismi	13
Klonidiini	14
Titsanidiini	14
Deksmedetomidiini	15
Kardiovaskulaariset vaikutukset	16
Deksmedetomidiinin vaikutukset hengitykseen	16
Deksmedetomidiinin farmakokinetiikka	16

Kliiniset näkökohdat	17
Deksmedetomidiini lasten sedaatiossa	17
Oma tutkimuksemme	18
Tulokset	19
Johtopäätökset	19
Lopuksi.....	21
Kirjallisuusviitteet	22

Johdanto

Deksmedetomidiini on aikuisten tehohoito- ja toimenpidepotilaiden rauhoittamiseen rekisteröity lääkeaine. Se on voimakkaasti α_2 -reseptoreja aktivoiva ja sillä on väsyttävä, rauhoittava vaikutus, sekä kipua ja pahoinvointia lievittävä vaikutus. Sen etuna on hyvin vähäinen vaikutus potilaan hengitykseen. Lisäksi potilas on deksmedetomidiini-sedaation aikana heräteltävissä. (Ertler *ym.*, 1999)

Deksmedetomidiinilla ei ole virallista käyttöaihetta lapsipotilailla. Deksmedetomidiinia kuitenkin käytetään edullisten vaikutustensa vuoksi lapsipotilaiden tehohoito- ja toimenpidesedaatioissa, vaikka tutkimuksia deksmedetomidiinin turvallisuudesta lapsipotilailla on tehty melko vähän. Deksmedetomidiina tulee virallisesti annostella laskimoon, mutta myös muita annostelureittejä on tutkittu. Erityisesti annostelu nenän limakalvolle on lisääntynyt lasten ja aikuisten esilääkekäytössä. (Jun *ym.*, 2017)

Syventävissä opinnoissani keskityttiin nenän limakalvolle annostellun deksmedetomidiinin käyttöön lapsipotilaiden magneettikuvauksessa (MRI). Tarkoituksena oli määrittää deksmedetomidiinin pitoisuus plasmassa neljän tunnin ajan lääkkeen annostelun jälkeen sekä tutkia deksmedetomidiinin farmakodynaamisia vaikutuksia lapsipotilailla.

Lasten sedaatio

Lapsipotilaille joudutaan tekemään usein kivuliaita toimenpiteitä lääketieteellisen hoidon mahdollistamiseksi. Lasten kivunhoito on ensiarvoisen tärkeää epämiellyttävien kokemusten ja muistikuvien välttämiseksi (Uusalo et al. 2016). Lapsipotilaat myös herkästi pelkäävät vieraita ihmisiä, vierasta ympäristöä sekä kivuttomiakin toimenpiteitä (Yuen, 2010). Tästä syystä sairaalahoitoon tulevat lapsipotilaat tarvitsevat usein sedaatiota. Vaikka lapsipotilaiden kipua ja pelkoa voidaan lievittää useilla lääkeaineilla, liittyy suurimpaan osaan niistä omat haittavaikutuksensa kuten hengityslama (Cravero ja Blike, 2004) ja pahoinvointi (Koroglu *ym.*, 2005).

Lasten sedaatiossa perinteisesti käytettävät lääkeaineet

Bentsodiatsepiinit

Bentsodiatsepiineja käytetään saamaan lapsi yhteistyökykyisemmäksi ja rauhallisemmaksi. Bentsodiatsepiinit lisäävät gamma-aminovoihapon ($GABA_A$)—neurotransmittia sitoutumalla spesifiseen bentsodiatsepiini reseptoriin $GABA_A$ reseptori kompleksissa. Ne lisäävät kloridin virtaamista ionikanavista, aiheuttaen hyperpolarisaation ja aktiopotentiaalin inhibition. (Devlin ja Roberts, 2011)

Bentsodiatsepiiniit ovat erityisen tehokkaita noninvasiivisiin toimenpiteisiin tai stressaaviin toimenpiteisiin, jotka eivät vaadi suurta liikkumiskykyä. Ne ovat myös hyödyllisiä esilääkityksenä ja lisäaineena kipulääkkeiden kanssa. Yksinään, bentsodiatsepiiniit eivät lievitä kipua ja ovat hyvin vähäisessä määrin hypnoottisia.(Aantaa *ym.*, 2015).

Bentsodiatsepiineista midatsolaami, diatsepaami ja loratsepaami ovat hyvin samanlaisia kliinisiltä vaikutuksiltaan, mutta midatsolaamia käytetään eniten. (Devlin ja Roberts, 2011) Midatsolaamin etuja diatsepaamiin ja loratsepaamiin ovat suurempi yhteensopivuus muiden lääkeaineiden kanssa, nopeampi toipuminen (erityisesti jos vertaa loratsepaamiin), lyhyempi eliminaation puoliintumisaika ja vähäinen kirvely injisoidessa lääkettä laskimoon. Laskimonsisäinen midatsolaami saavuttaa huippuvaikutuksen 2-3 minuutissa. (Gupta *ym.*, 2015)(Yuen *ym.*, 2008)

Vaikka midatsolaami on alun perin kehitetty laskimonsisäiseen käyttöön, sama lääkitys on osoittautunut lievittämään tehokkaasti ahdistusta myös suun kautta otettuna. (Barr *ym.*, 2012) Annostellessa midatsolaamia suun kautta vaikutus alkaa noin 15 minuutin kuluessa. Hengityslama on harvinaista, kun midatsolaamia annostellaan suun kautta. (Hilliard, Brown ja Mitchinson, 2015) Yksi toivottava sivuvaikutus on eteenpäin ulottuva ja (harvemmin) taaksepäin ulottuva muistin menetys, vaikka muistinmenetyksen kesto vaihtelee potilaan iästä ja annetun annoksen suuruudesta. Useita strategioita suun kautta otettavien lääkeaineiden ottamiseksi on kuvattu, kuten laimentaminen Cola-siirappiin, omenamehuun, jossa makeutusaineita, ibuprofeeni-siirappiin, tai nestemäiseen parasetamoliin. (Devlin ja Roberts, 2011) Midatsolaamia voidaan annostella myös nenän limakalvolle tai injektiona lihakseen. (Yuen *ym.*, 2008)

Ketamiini

Ketamiini on fensyklidiini johdannainen, joka on dissosiativinen sedatiivi. Sillä on kipua lievittävä ja amnestisia ominaisuuksia. (O'Hara, Tamburro ja Ceneviva, 2017) Ketamiini salpaa N-metyyli-D-aspartaatin (NMDA) reseptoreja, jotka välittävät eksitatorista neurotransmissiota. Ketamiinilla on pitkä historia turvallisena sedatiivina kivuliaissa toimenpiteissä lapsilla. (Hilliard, Brown ja Mitchinson, 2015)

Ketamiini on yksi monipuolisimmista kipua lievittävistä sedatiivisista lääkeaineista ja johtaa useisiin toivottuihin, annoksesta riippuvaisiin kliinisiin vaikutuksiin. Alemmilla annoksilla saavutetaan ahdistuksen- ja kivunlievitystä. (Goldman, Frankenthaler ja Klepacz, 2019) Suuremmat ketamiiniannokset johtavat sedatiiviseen tilaan, jota kuvataan "dissosiativiseksi sedaatioksi". (Aantaa *ym.*, 2015) Eteenpäin ulottuva muistinmenetys tapahtuu myös suuremmilla annoksilla. Tyypillisesti spontaani hengitys ja hengitysteiden refleksit säilyvät kaikilla annostuksilla. Ketamiini aiheuttaa yleensä sydämen sykkeen, verenpaineen ja

sydämen pumppaus tehon nousua. Koska ketamiini lisää aivojen verenvirtausta, ketamiinia tulee käyttää varoen potilaille joilla epäillään kohonnutta kallon sisäistä painetta. (O'Hara, Tamburro ja Ceneviva, 2017) Ketamiinin neuropsykiatriisiin vaikutuksiin sisältyy visuaalisia aistiharhoja, joihin voi liittyä kiihtymystä. Syljeneritys on tyypillisesti vain lievästi lisääntynyt. Suurin yksittäinen vakava haittavaikutus ketamiini-sedaatioissa, on kurkunpään spasmi, joka voi olla erityisesti lapsipotiailla ongelmallinen. Ketamiini on kliinisesti tehokas useilla eri antoreiteilla. (Hilliard, Brown ja Mitchinson, 2015)

Laskimoon annettava ketamiini on vakiinnuttanut asemansa turvallisena ja tehokkaana lääkeaineena. Liiallista syljeneritystä voidaan välttää antamalla atropiinia tai glykopyrolaattia laskimoon. Vaikka potilaiden hengitysfunktio säilyy ja hengitystiet pysyvät auki, mahansisällön aspiraatiota on raportoitu syvässä sedaatioissa. Potilaat voivat jatkaa liikkumista ja silmät saattavat pysyä auki, jos sedaatio on kevyttä. (Weerink *ym.*, 2017) Ketamiinin käyttöön liittyvä ahdistuneisuus ja sekavuus ovat lapsipotilailla yleisiä ja niitä voidaan ehkäistä tai hoitaa antamalla pieni annos bentsodiatsepiiniä sekä keskustelemalla potilaan kanssa ketamiinin kliinisistä vaikutuksista ennen ketamiinin antoa. (Goldman, Frankenthaler ja Klepacz, 2019) Viimeaikainen tutkimus osoittaa, että nämä ilmiöt ovat vähentyneet, kun ketamiinin kanssa on annettu rutiininomaisesti midatsolaamia. Oksentelu ei ole harvinaista, sitä on raportoitu jopa 12-25 %:lla potilaista. Ketamiinin samanaikainen antaminen midatsolaamin kanssa vähentää oksentelua. Lisäksi laskimoon annettu ondansetroni vähentää oksentelua 12 %:sta 5 %:iin lumekontrolloidussa tutkimuksessa. (Li *ym.*, 2016)

Yhdessä midatsolaamin kanssa ketamiinilla oli ylivoimainen teho ja turvallisuus opioidi-midatsolaami yhdistelmään verrattuna sedatoidessa lapsipotilaita, joille tehtiin kivuliaita onkologisia toimenpiteitä ja lapsilla joille tehtiin murtumareduktio. (Hilliard, Brown ja Mitchinson, 2015) Samoin propofolin ja ketamiinin yhdistelmä 1 mg/kg aiheutti vähemmän levottomuutta lasten palovammojen hoidon aikana verrattuna propofoli-fentanylin yhdistelmään. Ketamiinia tulee käyttää varoen, jos lainkaan henkilöillä, joilla on kallon sisäinen hypertensio, systeeminen hypertensio tai neuropsykiatrinen häiriö ja näkö- tai kuulo-ongelmia. (Galeiras *ym.*, 2018)

Typpioksiduuli

Typpioksiduuli eli ilokaasu (N₂O) on väritön, hajuton kaasu, jolla on sekä kipua, että ahdistusta lievittäviä vaikutuksia. Sen vaikutusmekanismi tapahtuu pääasiallisesti NMDA-reseptoreja estämällä. Lääke on annosteltava hapen kanssa välttääkseen hypoksisen kaasun antoa. Lääkettä voidaan käyttää yksinään 30-50 % pitoisuuksina kohtalaisen kivuliaissa toimenpiteissä tai yhdessä sedatiivin kanssa pienempinä pitoisuuksina samanlaisen vaikutuksen aikaan saamiseksi. (Sakurai *ym.*, 2010) Sedaation ja kipua lievittävä vaikutus ilmaantuu minuuteissa ja päättyy lähes samaan aikaan kaasun annon lopettamisen kanssa. Typpioksiduulilla on minimaalinen vaikutus sydän- ja hengityselimiin, kun sitä ei yhdistetä voimakkaaseen rauhoittavaan tai

opioidiin. Pahoinvointi ja oksentelu voivat hieman lisääntyä typpioksiduulin käytön aikana, mutta hengitysteiden refleksit pysyvät toimivina. (Rungwattanakit *ym.*, 2019)

Propofoli

Propofoli on fenolijohdannainen, joka sedatoi ja jolla on hypnoottisia ja anesteettisia vaikutuksia. (Abulebda *ym.*, 2018) Propofolin ensisijainen vaikutusmekanismi on aktivoida GABA_A-reseptoreja. Propofoli on edullisten farmakologisten vaikutustensa vuoksi korvannut monet muut lääkeaineet kuten kloraalihydraatin ja pentobarbitaalin lasten non-invasiivisissa toimenpiteissä, kuten kuvantamistutkimuksissa. Lääkkeen vaikutus alkaa nopeasti ja myös palautuminen propofoli-sedaatiosta on nopeaa. (Devlin ja Roberts, 2011)

Propofolin kliiniset vaikutukset ovat annoksesta riippuvaisia. Propofoli on oksentelua hillitsevä, ahdistusta lievittävä, muistia heikentävä, unta lisäävä ja se aiheuttaa anestesiaa. Sillä ei ole kuitenkaan kipua lievittäviä vaikutuksia. (Lodenus *ym.*, 2016) Muita propofolin kliinisiä vaikutuksia ovat merkittävä verenkierron ja hengityksen lama. Sydän- ja verisuonivaikutukset ovat yleensä hyvin siedettyjä terveillä lapsilla, joiden verenpaine ja sydämen syke vähenee lähtötasosta noin 10-20 %. Propofoli on voimakas keskushermoston lamauttaja, jota on joskus käytetty ehkäisemään kouristuksia. Propofoli aiheuttaa kipua injektion aikana, joka voidaan estää antamalla pieni annos lidokaiinia laskimoon. (Koroglu *ym.*, 2005)

Kolme ominaisuutta, jotka tekevät propofolista hyvän sedatiivis-hypnoottisen lääkkeen ovat suuri rasvaliukoisuus, suuri jakautuminen ja suuri metabolinen puhdistuma. Itse asiassa propofolin puhdistuma ylittää maksan verenkierron. Propofoli metaboloituu maksan kautta glukuronidaatio-reittien kautta inaktiiviseksi konjugoiduksi metaboliittiksi. Se on erittäin voimakkaasti sidottu plasman proteiineihin. (Gadalla ja Spencer, 1996) Pikkulapsilla on suurempi jakautumistilavuus ja suurempi metabolinen puhdistuma kuin vanhemmilla lapsilla. Näin ollen kliinisen vaikutuksen saavuttamiseksi vaaditut bolusannokset ovat suurempia lapsilla. Samoin koska metabolinen puhdistuma on suurempi lapsilla, jatkuva infuusion määrä on suurempi. (Ahmed *ym.*, 2015)

Propofolia voi annostella joko boluksena tai jatkuvana infuusiona. Propofolin lyhyen vaikutusajan vuoksi yli 15-20 minuuttia kestävät toimenpiteet hoidetaan usein parhaiten bolusannoksella, jota seuraa jatkuva infuusio halutun plasmapitoisuuden ja kliinisen vaikutuksen ylläpitämiseksi. (Lodenus *ym.*, 2016) Kuten edellä todettiin, vaikutuksen alkaminen on erittäin nopea ja sedaatio tai anestesia voidaan saavuttaa 95 %:lla potilaista 60-90 sekunnissa. (Devlin ja Roberts, 2011)

Propofoli on erityisen tehokas non-invasiivisissa radiologisissa toimenpiteissä. Toisaalta hengityksen lamaantumista ja happisaturaation laskua esiintyy 5-15 %:lla potilaista. (Lodenius *ym.*, 2016) Propofoli on myös erittäin tehokas joko ainoana lääkeaineena tai yhdistettynä opioidiin ja/taiketamiiniin lyhyissä kivuliaissa toimenpiteissä. Yksinään propofoli on tehokas invasiivisissa onkologisissa toimenpiteissä ja ruoansulatuskanavan toimenpiteissä. Näyttö opioidipropofoliyhdistelmän ylivertaisuudesta voi johtua niiden synergiaista, kun näitä aineita käytetään yhdessä. (Gadalla ja Spencer, 1996)

Barbituraatit

Barbituraatit ovat voimakkaita rauhoittavia, hypnootteja, anestesia-aineita, joilla on kouristusta estäviä ominaisuuksia. Ensisijainen vaikutusmekanismi on GABA_A reseptorin kautta. Barbituraateilla ei ole kipua lievittäviä ominaisuuksia. Eniten sedaatioon käytetty barbituraatti on tiopentaali ja vähemmässä määrin käytetään pentobarbitaalia sekä methoheksitaalia. (Uusalo *ym.*, 2019)

Tiopentaali

Tiopentaali on rasvaliukoinen sedatiivinen lääke. Induktioannoksen (2-5 mg/kg, enintään 7 mg/kg lapsille) jälkeen vaikutus alkaa nopeasti (10–30 s) ja vaikutuksen kesto on noin 7–10 min uudelleen jakautumisesta johtuen. Tiopentaali metaboloituu maksan kautta ja monet sen metaboliitit ovat farmakologisesti aktiivisia. Tiopentaali on matalan puhdistuman omaava lääke, jolla on suhteellisen suuri jakautumistilavuus ja pitkä eliminaation puoliintumisaika (5–12 h) (Hansen, 2015). Lääkkeen kumuloitumisriski on suuri toistuvilla annoksilla ja jatkuvalla infuusiolla. Tiopentaali on sitoutunut voimakkaasti plasman proteiineihin (75%) pääasiassa albumiiniin. Vanhuksilla, vastasyntyneillä ja potilailla, joilla on sydämen, munuaisten tai maksan vajaatoiminta, huomattavasti pienempää induktioannosta (2,0–2,5 mg/kg). (Mason *ym.*, 2017) Tiopentaali on emäksinen liuos (pH 10–11) ja aiheuttaa kudsvaurio, kun sitä annetaan laskimon ulkopuolelle. Tiopentaalilla on negatiivinen inotrooppinen vaikutus ja se vähentää sympaattisen hermoston toimintaa, mikä vähentää laskimopainetta ja laskimopaluuta. Nettovaikutus on sydämen tehon merkittävä väheneminen. Näin ollen tiopentaalia tulisi käyttää varoen potilailla, joilla on merkittävä sydämen vajaatoiminta tai hypovolemia. Tiopentaali aiheuttaa myös annoksesta riippuvaisen hengityselinten laman. Induktioannokseen liittyy muutama epäsäännöllinen syvä hengitys, jota seuraa lyhyt apnea, jossa potilaan hengitys saattaa tarvita tukea maskiventilaatiolla. Opioidien samanaikainen käyttö lisää synergistisesti tiopentaalin hengityselinten lamaavaa vaikutusta. (Glasier *ym.*, 1995)

Pentobarbitaali

Pentobarbitaali on oksibarbituraatti ja on yksi yleisimmin käytetyistä barbituraateista lasten sedaatioon. Se on erittäin hyvä hypnootti ja erittäin tehokas kivuttomissa toimenpiteissä, jotka edellyttävät

liikkumattomuutta kuten TT (tietokonetomografinen kuvantamistutkimus). (Yuen *ym.*, 2012) Pentobarbitaalilla on hengitystä lamaavia vaikutuksia, mutta se on yleensä hyvin siedetty muuten terveillä lapsilla. Hemodynaamiset vaikutukset ovat voimakkaimmat, kun lääkettä annetaan nopeasti ja potilaille joilla on hemodynaamista epävakautta ja hypovolemiaa. Pentobarbitaalin induktion aikana voi ilmetä eksitatorisia ilmiöitä kuten levottomuutta. (Cravero ja Blike, 2004)

Metohexitaali

Metohexitaali on oksibarbituraatti, joka on kliinisiltä vaikutuksiltaan samankaltainen kuin pentobarbitaali. Potilasta kiihdyttävät ilmiöt ovat tällä lääkeaineella kuitenkin yleisempiä. Peräsuoleen annostelulla metohexitaalilla on samanlainen teho ja nopeampi toipumisaika kuin kloraalihydraatilla TT:ssä ja MRI:ssä. (Devlin ja Roberts, 2011)

Muut sedatiivit

Etomidaatti on imidatsolijohdannainen jota käytetään maailmalla hypnoottisena lääkeaineena lasten toimenpidesedaatioihin. Etomidaatin vaikutusmekanismi välittyy propofolin ja barbituraattien tapaan GABA_A reseptorin kautta. Yleisesti etomidaatti on tehokas hypnoottinen aine noninvasiivisiin toimenpiteisiin sekä invasiivisissa toimenpiteissä yhdistettynä analgeettiin. Haittoja ovat pistoskohdan kipu, myoklonus, oksentelu ja ohimenevä lisämunuaiskuoren toiminnanvajausta lääkkeen annon jälkeen. (Ertler *ym.*, 1999)

Kloraalihydraatti

Historiallisesti kloraalihydraatti on ollut yksi yleisimmin käytetty hypnoottinen aine lapsilla. (Lodenius *ym.*, 2016) Sitä pidetään yleisesti turvallisena ja tehokkaana aineena, erityisesti alle 2-vuotiailla. Yksi tärkeimmistä eduista kloraalihydraatilla on vain lievä tai kohtalainen hengityksen hidastuminen, lääkkeenannon jälkeen. Hengityksen lamaantuminen on parhaiten huomattavissa, kun lääkkeeseen yhdistetään opioideja tai muita rauhoittavia lääkkeitä. Muita ongelmia kloraalihydraatin kanssa ovat levottomuus, joka tapahtuu usein ennen lapsen nukahtamista. Kloraalihydraatin käyttö rajoittuu siihen, että sillä ei ole kipua lievittäviä vaikutuksia. (Glasier *ym.*, 1995) Yleensä induktioajat kloraalihydraatin käytössä ovat 15-25 minuuttia, mutta induktioajat voivat viivästyä, ja huippuvaikutuksen aikaansaaminen voi kestää niin kauan kuin 60 minuuttia. Toipumisaika on tyypillisesti 60-120 minuuttia, mutta lääke voi johtaa pidentyneeseen sedaatioon, erityisesti imeväisillä. (Gupta *ym.*, 2015)

Opioidit

Opioidiagonistit sitoutuvat tiettyihin, pääasiassa myy-opioidireseptoreihin. Opioidit estävät spontaanien hermosolujen aktivoitumisen ja eksitatorisen välittäjäaineen vapautumisen. Opioidien toivotut kliiniset

vaikutukset ovat annoksesta riippuvaisia ja pitävät sisällään sekä sedaation että kivunlievityksen. Muut kliiniset vaikutukset ovat hengityslama ja sykkeen hidastuminen, jotka molemmat voivat olla potilaalle haitallisia. (Devlin ja Roberts, 2011) Opioidit eivät yleensä aiheuta muistinmenetystä.

Fentanyyli on yksi yleisimmistä opioidiagonisteista, joita käytetään kivuliaissa toimenpiteissä lapsilla. Sillä on suhteellisen korkea rasvaliukoisuus ja se alkaa toimimaan suhteellisen nopeasti. Fentanyylin huippuvaikutus on yleensä 4-5 minuutin kuluttua annoksen antamisesta. Hengityslama on annosriippuvainen. (Devlin ja Roberts, 2011)

Laskimoon annosteltua morfiinia on pitkään käytetty lasten kivun hoidossa. Morfiini alkaa vaikuttamaan hitaasti verrattuna fentanyyliin, joten se vähemmän käytetty lääke akuuteissa toimenpiteissä. Samalla morfiinin kliininen vaikutusaika on pitkä, tyypillisesti 2-4 tuntiin. Näin morfiini on paljon parempi leikkauksen jälkeisen kivun tai kroonisen kivun hoitoon. Morfiinilla voi olla joitakin etuja pitkittyneissä kivuliaissa toimenpiteissä. (Zhuang *ym.*, 2011)

Eniten Suomessa lasten sedaatioon ja kivunhoitoon käytetään oksikodonia. Aikuisilla oksikodonin hyötyosuus suun kautta otettaessa on 40-60 % parenteraaliseen antotapaan verrattuna. Oksikodonilla on opioidien yleiset haittavaikutukset. Se ei kuitenkaan vapauta histamiinia ja saattaa aiheuttaa vähemmän pahoinvointia, oksentelua, väsymystä ja keskushermoston kiihtymysoireita kuin morfiini. Sitä annetaan laskimoon 0,05-0,1 mg/kg ja suun kautta 0,25 mg/kg vastaavin välein kuin morfiinia. (Feinstein *ym.*, 2019)

Alfa-2-agonistit

Adrenergiset reseptorit

Aikaisemman teorian mukaan adrenergiset reseptorit luokiteltiin kahteen ryhmään. (Giovannitti, Thoms ja Crawford, 2015a) Ne reseptorit, joiden vaikutus aiheutti kohdesolujen eksitaation ja reseptorit joiden vaikutus aiheutti kohdesolujen inhibition. Tähän teoriaan uskottiin siihen asti, kunnes osoitettiin, että oli olemassa kaksi reseptorin alatyyppeä, joita alettiin kutsua α ja β . Molemmilla alatyypeillä oli sekä eksitatorinen, että inhibitorinen vaikutus, joka perustui reseptorin sijaintiin. Lisätutkimusten jälkeen tutkijat huomasivat, että yksi α -reseptoreista esti välittäjäaineen vapautumista presynaptisesta hermopäätteestä. α -reseptorin antagonistia pratsosiinia ja johimbiinia käytettiin luokittelemaan nämä reseptorit α_1 - ja α_2 -reseptoreiksi. Havaittiin, että α_2 -agonistit vaikuttavat sekä keskus- että ääreishermostoon. (Giovannitti, Thoms ja Crawford, 2015b) Esimerkiksi keskushermostossa, locus coeruleuksessa (sinertävä aivotäplä), α_2 -agonistit aiheuttavat sedaatiota, analgeettisia ja euforisia vaikutuksia ja estävät osittain akuutteja

vieroitusoireita kroonisilla opioidien käyttäjillä. On kehitetty voimakkaampia lääkkeitä, kuten deksmedetomidiini, joka ovat voimakkaasti α_2 -selektiivinen. (Ertler *ym.*, 1999)

α_2 -reseptorit kuuluvat isoon reseptoriperheeseen nk. G-proteiiniin kytkettyihin reseptoreihin. G-proteiinikytkentäisiä reseptoreja on adrenergisten reseptorien lisäksi mm. monet muut välittäjäainereseptorit, hormonireseptorit sekä, näkö- ja hajureseptorit. Adrenergisten reseptorien fysiologinen tehtävä on välittää endogeenisten katekolamiinien, adrenaliinin ja noradrenaliinin vaikutuksia elimistössä. Lisäksi monet lääkkeaineet sitoutuvat adrenergisiin reseptoreihin. α_2 -reseptoreja sijaitsee mm. aivoissa, selkäytimessä, sydämessä, lisämunuaisessa, verisuonten sileässä lihaksessa ja perifeerisissä hermoissa. Yksi adrenergisten reseptorien vaikutuksista soluissa on noradrenaliinin vapautumisen estäminen synapsirakoon, mutta sillä on useita muitakin soluvaikutuksia. α_2 -agonistit ovat myös nostamassa suosiotaan pediatriassa käytössä ja yleisanestesian jälkeisen deliriumin hoidossa. (Sellas *ym.*, 2019)

Toimintamekanismi

Useimmat α_2 -reseptorien eri alatyypin eriyttämiseen liittyvät tutkimukset on tehty molekulaarisen kloonauksen avulla, käyttäen malleina rottia tai ihmisiä. Selektiivisen α_2 -antagonistin johimbiinin avulla on pystytty erottamaan reseptorit toisistaan. α_2 -reseptorit on jaettu eri luokkiin perustuen niiden affiniteettiin, agonisteihin tai antagonisteihin. α_2 -reseptoreja on nykytiedon mukaan 3 farmakologista alatyyppeä, α_2A , α_2B ja α_2C . Endogeenisillä agonisteilla, kuten noradrenaliinilla ja adrenaliinilla, on sama affiniteetti kaikkiin kolmeen alatyyppeihin. (Nguyen *ym.*, 2017) α_2A ja α_2C alatyyppejä löytyy pääasiassa keskushermostosta. Näiden reseptorien stimuloiminen voi aiheuttaa sedatoivia, analgeettisia ja sympatolyttisiä vaikutuksia. α_2B reseptoreita löytyy enimmäkseen verisuonten sileästä lihaksesta ja sen osoitettu aiheuttavan vasopressorisia vaikutuksia. Kaikkien kolmen reseptorialatyypin on osoitettu estävän adenylyylisyklaasia vähentäen syklisen adenosinimonofosfaatin määrää ja aiheuttaen noradrenergisten neuroneiden hyperpolarisaation medialisessa dorsaaliossa ponsissa, erityisesti locus coeruleuksessa. Kun syklisen adenosinimonofosfaatti tuotanto hermosoluissa estyy, kaliumin ulosvirtaus kalsium-aktivoituista kanavista estää kalsiumin pääsemistä hermopäätteeseen, johtaen hermoimpulssin estymiseen. Tämä johtaa noradrenaliinin vapautumisen estymiseen, joka johtaa nousevien noradrenergisten hermoratojen aktivaation vähenemiseen, aiheuttaen hypnoosia ja sedaatiota. Tämä saattaa myös vähentää sydämen sykettä, verenpainetta sekä vaimentaa sympaattisen stressin vastetta. α_2 -reseptorien stimulaatio selkäytimen takasarvessa inhiboi nosiseptiivisiä neuroneita sekä vähentää substanssi P:tä. Guanabenz, guanafasiini, klonidiini, tizanidiini, medetomidiini ja deksmedetomidiini ovat kaikki α_2 -agonisteja, joiden voimakkuus ja affiniteetti α_2 -reseptorialatyyppeihin vaihtelevat. Klonidiinia, tizanidiinia ja deksmedetomidiinia on käytetty eniten kliinisesti, joten niitä tarkastellaan perusteellisemmin. Pratsosiini on selektiivinen α -antagonisti, jota käytetään kohonnetun verenpaineen hoitoon. (Giovannitti, Thoms ja Crawford, 2015a)

Klonidiini

Klonidiini on α_2 -agonisti, jonka α_2/α_1 -reseptoriaffiniteetti on 200:1. Sitä käytettiin aluksi nenä-dekongestanttina, mutta sattumalta huomattiin, että se laski verenpainetta stimuloimalla aivorungon adrenergisiä reseptoreita. Nykyään klonidiinia käytetään eniten korkean verenpaineen hoitoon. Klonidiini imeytyy nopeasti ja lähes kokonaan suun kautta, ja voi aiheuttaa alussa pientä verenpaineen nousua koska se stimuloi jonkin verran α_1 -reseptoreita. Klonidiinin nopea lopettaminen kroonisen käytön jälkeen voi aiheuttaa rebound-verenpaineen nousun, joka voi ilmetä jopa 20 tuntia lääkkeen lopettamisen jälkeen. (Lowenthal, Matzek ja MacGregor, 1988)

Klonidiinia on käytetty esilääkityksenä potilailla, jolla on ahdistusta liittyen hoitotoimenpiteiden esivalmisteluihin. Sen on osoitettu helpottavan hengitysmaskin käyttöä ennen anestesian induktiota lapsipotilailla, ja vähentävän tarvittavien anesteettien käyttöä 40-60 %:lla. Klonidiinia on käytetty onnistuneesti esim. suun kautta lasten toimenpidesedaatioissa. (Barzegar *ym.*, 2017)

2 – 8 vuotiailla lapsipotilailla verrattiin suun kautta otettavan midatsolaamin (0,5 mg / kg) ja suun kautta otettavaa klonidiinin (2 tai 4 μ g / kg) aikaansaamaa sedaation tasoa, vanhemmista erottamisen helppoutta, intubaation onnistumista ja leikkauksen jälkeistä analgesiaa. Klonidiini-ryhmässä saavutettiin parempi sedaatio, vähemmän eroahdistusta ja vähemmän reagointia intubaatiolle kuin midatsolaami-ryhmässä. Klonidiinin kanssa oli myös vähemmän postoperatiivisia vilunväristyksiä, mutta vaikutuksen loppuminen oli pidempi klonidiinilla (60 minuuttia) verrattaessa midatsolaamilla (30 minuuttia). (Neubert *ym.*, 2017)

Klonidiinia ja guanafasiinia voidaan käyttää (yliaktiivisuus- ja tarkkaavaisuushäiriön) ADHD:n hoitoon lapsilla ja teini-ikäisillä. Noradrenaliinia vapauttavien presynaptisten neuronien vaimentunut stimulaatio prefrontaalisella korteksilla vähentää impulssiivista ja hyperaktiivista käytöstä, joita tavataan ADHD-potilailla. Samanlaiset vaikutukset serotoniini- ja γ -aminovoihapporeseptoreihin tekee α_2 -agonisteista eniten käytetty lääke unettomuuden hoitoon ADHD:ta sairastavilla lapsipotilailla. Klonidiinia käytetään myös kroonisen kivun oireyhtymän hoitoon sekä opioidi-, bentsodiatsepiini-, alkoholi-, kokaiini- ja tupakkavieroitukseen. (Croxtall, 2011)

Titsanidiini

Klonidiinin lailla titsanidiinilla on sedatiivisia, anksiolyyttisiä ja analgeettisia vaikutuksia, mutta sillä on lyhyempi vaikutusaika ja vähemmän vaikutusta sydämen sykkeeseen ja verenpaineeseen. Tutkimuksessa, johon osallistui 70 potilasta, jotka joutuivat yleisanestesiaan, vertailtiin titsanidiinin vaikutusta plaseboon suorassa laryngoskopiassa ja sen aiheuttamaan hemodynamiseen vasteeseen. Tutkittavat saivat joko 4 mg titsanidiinia tai plaseboa 90 minuuttia ennen yleisanestesian induktiota propofolilla. Titsanidiini-ryhmällä oli suoran laryngoskopian ja intubaation seurauksena vähemmän vaihtelua verenpaineissa ja sydämen

sykkeessä kuin kontrolliryhmällä. Havaittiin myös, että titsanidiini vähentää propofolin tarvetta 25 %:lla ja vähentää huomattavasti leikkauksen jälkeisiä vilunväristyksiä (11,4 % vs 28,6 %). (Tabari, Alipour ja Esalati, 2013)

Titsanidiiniä on käytetty myös hoitamaan pään ja niskan lihaskipuja. Se voi vähentää spastisuutta suurentamalla presynaptista inhibiitiota aivojen ja selkäytimen motorisissa neuroneissa, ja täten vähentää kivuliaita lihasspasmeja niskassa ja olkapäissä. Tutkimuksessa jossa arvioitiin titsanidiinin tehokkuutta myofaskiaalisen kivun hoidossa, titsanidiini osoitti vähentävänsä huomattavasti kipua ja parantavan unen laatua. 89 % tutkittavista oli arvioinut sen kipua lievittävän vaikutuksen hyvästä erittäin hyväksi. Lihasten spastisuuden väheneminen on saanut tutkijat arvioimaan sen tehokkuutta CP-vammaisilla potilailla. Tutkimuksessa, jossa oli mukana CP-vammaisia lapsia, titsanidiini osoittautui vähentävän spastisuutta (79 %:lla) verrattuna lumelääkkeeseen (8 %:lla). Vaikuttaa ilmeiseltä, että titsanidiinista voi olla apua sedatiivisena esilääkityksenä ennen yleisanestesiaa ja hyvänä hoitovälineenä potilaille, joilla on CP-vamma tai jokin muu spastisuutta aiheuttava sairaus. (Whelan MA, 2010)

Deksmedetomidiini

Deksmedetomidiini on selektiivinen α_2 -agonisti, joka saa aikaan sedaation, anksiolyyisin ja analgesian. Sen etuja ovat sympaattisen tonuksen väheneminen, vakaa hemodynamiikka ja hengityksen säilyminen. (Takala ja Lång, 2014) Deksmedetomidiinin käyttö vähentää myös postoperatiivisen kipulääkkeiden tarvetta. (Ergul *ym.*, 2015) Se on samankaltainen kuin klonidiini, mutta sillä on kahdeksan kertaa suurempi α_2/α_1 -reseptoriaffiniteetti (1620:1). Se on medetomidiinin farmokologisesti aktiivinen d-isomeeri, joka on α_2 -adrenergisen reseptorin täysagonisti. (Lodenius *ym.*, 2016) Deksmedetomidiini aiheuttaa väsymyksen aktivoimalla α_2 -reseptoreita aivo- rungon alueella sijaitsevassa Locus Coeruleuksen (LC) tumakkeessa, joka säätelee fysiologista valvetilaa vaikuttamalla preoptisen tumakkeen ($GABA_A$)ergisten neuronien aktiivisuuteen hypothalamuksen etuosassa. Näin deksmedetomidiinin aiheuttama spontaanisti aktiivisten solujen hyperpolarisaatio heijastuu luonnollisen kaltaisen nREM-unen syntymisenä. (Uusalo *ym.*, 2019)

Pienillä annoksilla deksmedetomidiini aiheuttaa sedaatiota, jossa potilas on unelias mutta pysyy herätettävänä ja yhteistyökykyisenä. Kun annos on riittävän suuri, se aiheuttaa syvän rauhoittumisen tai jopa yleisanestesian. Vähäistä hengityslamaa havaitaan, vaikka käytettäisiin suuria annoksia. Rauhoittava vaikutus jäljittelee luonnollista nREM unen stage 2:sta, mikä ilmenee elektroenkefalografista. Koska deksmedetomidiinilla on minimaalinen hengityselinten toimintaa alentava vaikutus, tämän lääkkeen turvallisuusmarginaali on suotuista verrattuna $GABA_A$ -agonisteihin, kuten propofoliin ja bentsodiatsepiineihin. Deksmedetomidiinin vasta-aiheet ovat yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, II-III asteen AV-katkos (ilman tahdistinta), kontrolloimaton hypotensio ja akuutit aivoverenkiertohäiriöt. (Pichot, Ghignone ja Quintin, 2012)

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Deksmedetomidiniin yleisin ja pelätyin haittavaikutus on bradykardia, joka useimmiten ei kuitenkaan tarvitse hoitointerventiota. Deksmedetomidinilla on annosriippuvainen bifaasinen vaikutus verenpaineeseen. Matala-annoksinen laskimonsisäinen infuusio aiheuttaa laskun verenpaineessa johtuen deksmedetomidiniin selektiivisyydestä keskushermoston ja ääreishermoston α_2 B-reseptoreihin. Sydämen sykkeen alentuminen sekä systeemisen verenkierron vastuksen alentuminen johtaa sydämen lyöntitilavuuden ja systolisen verenpaineen laskuun. (Mason *ym.*, 2014) Nämä vaikutukset voivat olla hyödyllisiä, kun pyritään muuttamaan stressivastetta. Lisäksi ne voivat suojata hemodynamiikan radikaalilta vaihtelulta leikkauksen aikana. Erityisen hyödyllisiä sympatolyttiset ominaisuudet voivat olla potilaille, joilla on riski sydänsairauksille ja jotka voivat reagoida kirurgisiin stressitekijöihin epäsuotuisasti. Suuret laskimonsisäiset annokset tai bolusten annot voivat aiheuttaa perifeeristen postjunktionaalisten α_2 B-reseptoreiden aktivaation takia hypertensiota. Tämä johtaa aluksi verenpaineen nousuun ja yhtäaikaan sydämen sykkeen hidastumiseen, joka normalisoituu 15 minuutin kuluttua. Deksmedetomidiniä tulisi käyttää erittäin varovaisesti potilailla, joilla on epävakaata hemodynamiikka tai esimerkiksi merkittäviä läppävikoja. (Patel *ym.*, 2012)

Deksmedetomidiniin vaikutukset hengitykseen

Merkittävä etu joka deksmedetomidinilla on verrattuna muihin anestesia- aineisiin, on sen vähäinen vaikutus hengitykseen. Potilailla joilla on huono hengitysteiden toiminta, ylipainoa, ja heikentynyt hengityksen säätely, deksmedetomidiniin käyttöä voi olla edullista. (Ebert Ph.D., Thomas J. *ym.*, 2000)

Deksmedetomidiniin farmakokinetiikka

Deksmedetomidinilla on 2-osainen jakautumis- ja poistumismalli. Deksmedetomidiniin eliminaation puoliintumisaika ($T_{1/2\beta}$) on 2 tuntia, mutta se on erittäin lipofiilinen lääke, joka on nopeasti jakautunut ja uudelleen jakautunut Jakautumisen puoliintumisaika deksmedetomidinilla ($T_{1/2\alpha}$) on vain 6 minuuttia. Tämä aiheuttaa kliinisesti nopean vaikutuksen alun mutta lyhyen vaikutuksen keston. Sen nopea jakaantuminen ja poistuminen tekee siitä hyvän lääkkeen infuusiota varten. Deksmedetomidini käy läpi suoran glukuronidaation ja CYP2A6-välitteisen metabolian. Noin 80-90 % siitä erittyy virtsaan, ja 5-13 % erittyy ulosteisiin. Tyypillisesti farmakokineettiset yhteisvaikutukset ovat epätavallisia. Kuitenkin eri sedatiivien yhteiskäytössä on otettava huomioon niiden toisiaan potentioiva vaikutus. α_2 -agonistin lisääminen sedaatiolääkitykseen vähentää opioidien tarvetta 50-75 %:lla ja bentsodiatsepiinien tarvetta enemmän kuin 80 %:lla. Deksmedetomidiniin tilannekohtainen puoliintumisaika on 4 minuutista 10 minuutin infuusion jälkeen, 250 minuuttiin 8 tunnin infuusion jälkeen. (Lahtinen *ym.*, 2011)

Kliiniset näkökohdat

Deksmedetomidiinilla on 3 pääasiallista kliinistä käytötapaa: (a) tehohoito- ja tehovalvontapotilaiden sedaatio, (b) toimenpidesedaatio ja yleisanestesia, ja (c) leikkauksen jälkeisen deliriumin esto. Deksmedetomidiinia käytetään sedatiivisena lääkkeenä kriittisesti sairailta potilailla, jotka tarvitsevat pitkäaikaista sedaatiota ja mekaanista hengitystukea. Deksmedetomidiinilla on kaikki ominaisuudet, jotka tekevät siitä ihanteellisen sedatiivin tehohoidon käyttöön. Se ei aiheuta hengityslamaa, se on analgeettinen ja anksiolyyttinen, se vaikuttaa nopeasti, sitä on helppo annostella ja se aiheuttaa sedaation hemodynaamisesti vakaalla tavalla. (Hoy ja Keating, 2011)

Deksmedetomidiinia käytetään myös adjuvanttina sedaatioon toimenpiteissä. Sitä voi käyttää yhdessä opioidien, bentsodiatsepiinien, ja propofolin kanssa edistämään sedaatiota ja pitämään hemodynaamiikka stabiilina. Koska deksmedetomidiini ei aiheuta hengityslamaa, se on erittäin käytännöllinen niille potilaille, joille vaikutus hengitykseen olisi haitallista. Sen nopea jakaantumis-puoliintumisaika on suotuisaa potilaan nopealle toipumiselle. Toipuminen voi pitkittyä tapauksissa missä deksmedetomidiinin infuusio jatkuu monta tuntia. Näissä tapauksissa, infuusiota tulisi lopettaa hyvissä ajoin ennen toimenpiteen loppua. Deksmedetomidiinia tulee annostella laskimoon ainoastaan jatkuvana infuusiona. 0,25-0,5 µg / kg bolus, joka annetaan hitaasti jaetuissa annoksissa välttääkseen hetkellistä verenpaineen nousua tuottaa hyvän sedaation ilman hengityslamaa. Vaihtoehtoisesti sedaatio voidaan indusoida jatkuvana infuusiona deksmedetomidiinia, 1 µg / kg 10 minuutin ajan, jonka jälkeen ylläpitoannoksena voidaan antaa 0,2-0,7 µg / kg / t. (Pichot, Ghignone ja Quintin, 2012)

Deksmedetomidiini on erittäin käytännöllinen estämään leikkauksen jälkeistä deliriumia. Se tuottaa syvän rauhoittavan vaikutuksen ilman hengityslamaa. Tämä on iso etu verrattuna muihin lääkeaineisiin, joita on yleensä käytetty tällaisissa tilanteissa. (O'Hara, Tamburro ja Ceneviva, 2017)

Deksmedetomidiini lasten sedaatiossa

Lapset jotka ovat hoidossa teho-osastolla tai menossa kajoaviin tai paikallaoloa edellyttäviin toimenpiteisiin tai tutkimuksiin, tarvitsevat usein rauhoitusta ja kivunlievitystä. Lapsia ahdistaa herkästi vieras ympäristö, vieraat ihmiset, laitteet, kipu ja pahoinvointi. (Wong *ym.*, 2012) On yhä enemmän näyttöä siitä, että deksmedetomidiini on tehokas ja turvallinen rauhoittava aine lapsille tehohoidon yhteydessä, erilaisissa diagnostisissa toimenpiteissä ja preoperatiivisesti. (Yuen *ym.*, 2010)

Esilääkitys lapsilla on hyödyllistä sekä lapsen stressin että eroahdistuksen (vanhemmista) vähentämiseksi, mikä helpottaa anestesian sujuvaa induktiota. Useimmat lapset tuntevat jonkinlaista ahdistusta siirryttäessä leikkaussaliin ja anestesian induktion aikana. Vanhemmat lapset jotka ymmärtävät paremmin anestesiaa ja leikkausta, voivat pysyä rauhallisina sekä nukutus- että heräämisvaiheessa ilman esilääkityksiä. Tämä voi

kuitenkin olla epäedullista nuorille, alle kouluikäisille lapsille, jotka voivat olla peloissaan tai liian ahdistuneita herätessään oudossa ympäristössä. (Yuen *ym.*, 2010)

Vaikka aiottuja menettelytapoja selitetään lapsille tarkoituksenmukaisella tavalla, lapset ovat usein huolissaan kanyylinlaitosta ja ovat usein teknisesti haastavia rauhoittaa. Tähän tarkoitukseen annettavilla rauhoittavilla lääkkeillä pitäisi olla vain vähän vaikutusta hemodynamiikkaan ja hengitykseen, jotta lapsi voi toipua nopeasti. (Jun *ym.*, 2017)

Oma tutkimuksemme

Tutkimuksessamme tutkittiin nenän limakalvolle annostellun (intranasaalisen) deksmedetomidiinin farmakokinetiikkaa lapsipotilailla ja imeväisillä. Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä viisikymmentä 1 kk-11v ikäistä lapsipotilasta, jotka tulivat leikkaukseen, nivelpistoon tai MRI-kuvaukseen. Laskimoverinäytteitä kerättiin viideltäkymmeneltä potilaalta jotka saivat deksmedetomidiinia toimenpidesedaatiota varten, osana heidän hoitoa. Deksmedetomidiinia annettiin nenäsuihkeena annoksella 2-3 μg / kg. Tämä annos perustuu aikaisempiin tutkimuksiin, joissa laskimonsisäisen deksmedetomidiinin annostelu 30 minuutin aikana on osoitettu turvalliseksi jopa annoksella 9 μg / kg. Sopivan annoksen kullekin potilaalle määrittää kuitenkin anestesiologi joka juuri silloin hoitaa kyseistä potilasta, perustuen potilaan kokonaisvaltaiseen tilanteeseen ja odotettuun sedaatiotason tarpeeseen. Tutkimuksessamme annosteltiin deksmedetomidiinia intranasaalisesti 2-3 μg / kg käyttäen LMA MAD Nasal™-laitetta noin 60 minuuttia ennen suunniteltua sedaatiota/anestesiaa. Tutkimuksen tarkoitus oli määrittää intranasaalisen deksmedetomidiinin farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikka. Ensisijaisina päätemuuttujina olivat deksmedetomidiinin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) sekä aika huippupitoisuuden saavuttamiseen (T_{max}).

Tutkimuksessa otettiin 2 laskimonäytettä ensimmäisen 20 minuutin aikana lääkkeen antamisesta, eli oletetun imeytymisvaiheen aikana. Seuraavat kaksi näytettä otettiin oletetun jakautumisvaiheen aikana eli 30-60 minuuttia lääkkeenannon jälkeen. Loput kaksi näytettä otettiin oletetun poistumisvaiheen aikana eli 60-240 minuutin aikaikkunan sisällä. Näin ollen yhdeltä potilaalta otettiin yhteensä 6 näytettä. Näytteet vietiin heti oton jälkeen jäähtymään jäähän. Plasma eroteltiin 2 tunnin sisällä sentrifugilla ja laitettu säilöön -70 asteeseen.

Deksmedetomidiinin psykomotorisia vaikutuksia seurattiin käyttäen Comfort-B asteikkoa, heti ennen deksmedetomidiinin antoa (lähtötaso) ja sitten kun verinäytteitä otettiin. Samalla kirjattiin sydämen syke ja perifeerinen happisaturaatio.

Tulokset

Syketaajuuden keskimääräinen lasku deksmedetomidiinin annostelun jälkeen oli 16 (8,9) bpm (lyöntiä minuutissa) ja alin keskiarvo ennen tiopentaalin antamista kolmessa ikäryhmässä (1 kk-2 v, 2-6 v ja 6-11 v) 95 (11), 76 (13) ja 69 (10) bpm. Maksimaalinen sedaatio intranasaalisen deksmedetomidiinin antamisen jälkeen saavutettiin 45 minuutissa. Kaikilla potilailla saavutettiin sedatiivinen deksmedetomidiini-pitoisuus ($> 0,2 \text{ ng / ml}$) plasmassa. 47 potilasta tarvitsi kuitenkin ylimääräistä sedatointia MRI-menettelyn loppuunsaattamiseksi ja siten annosteltiin tiopentaalia. Tiopentaali-annoksen mediaani (kvartaaliväli) oli 2,6 (1,6-5,1) mg / kg. Keskimääräinen aika tiopentaalin antamiseen oli 68 min, 66 min ja 86 min kolmessa ikäryhmässä. Yksi potilas sai atropiinia bradykardiaa varten (36 ja 39 bpm) pian tiopentaalin saamisen jälkeen tunnin kuluttua $3 \text{ } \mu\text{g / kg}$ intranasaalisen deksmedetomidiinin annon jälkeen.

Ilmoitetut haittatapahtumat olivat lieviä ja liittyivät enimmäkseen epämiellyttävään tunteeseen nenän limakalvossa (kolme 50 lapsesta) välittömästi nenäsumutteen antamisen jälkeen. Nenän ärsytystä ei havaittu yhdelläkään potilaalla, mutta itkua havaittiin kuudellatoista (32 %) potilaalla ja nenän vuotamista esiintyi kahdeksalla (16 %) potilaalla.

Intranasaalinen deksmedetomidiini imeytyi nopeasti lapsilla ja C_{max} saavutettiin keskimäärin 37 minuutin kuluttua. Tutkimusten kohteena olevien yksilöiden välillä oli kuitenkin laaja yksilöllinen vaihtelu, kuten aikaisemmin on raportoitu terveillä aikuisilla vapaaehtoisilla. (Iirola *ym.*, 2011) Yksi tärkeimmistä syistä yksilöiden väliseen vaihteluun voi olla lääkkeen riittämätön imeytyminen, joka liittyy epäonnistuneeseen lääkkeen antamiseen ja / tai suuriin annostusmääriin.

Johtopäätökset

Oletimme, että deksmedetomidiinin intranasaaliset annokset $2\text{-}3 \text{ } \mu\text{g / kg}$ johtaisivat kliinisesti tehokkaiisiin plasmapitoisuuksiin lapsilla. Joissakin aikaisemmissa tutkimuksissa on osoitettu, että deksmedetomidiinin kohtalaista sedaatiota vaativat pitoisuudet plasmassa ovat $0,3 - 0,8 \text{ ng / ml}$. (POTTS *ym.*, 2009) Tutkimuksemme keskimääräinen C_{max} oli $0,54 \text{ ng / ml}$, mikä viittaa siihen, että sedatiiviset pitoisuudet saavutetaan deksmedetomidiinin intranasaalisen $2\text{-}3 \text{ } \mu\text{g / kg}$ annoksen jälkeen. Kuitenkin melkein kaikki potilaat tarvitsivat ylimääräistä sedatointia tiopentaalilla. Lisäksi pitoisuus-aikaprofiilit osoittivat, että deksmedetomidiinin pitoisuudet plasmassa pienenevät melko nopeasti, mikä viittaa siihen että suuremmat aloitusannokset tai toistuva annostelu voivat olla tarpeen kliinisen tehon saavuttamiseksi pidemmissä toimenpiteissä.

Tämänhetkisten ja joidenkin aikaisempien havaintojen perusteella lapsille sopiva intranasaalinen deksmedetomidiinin annos voi olla vähintään $3 \text{ } \mu\text{g / kg}$. (Mekitarian Filho, 2017) Tuloksemme osoittavat, että deksmedetomidiinin pitoisuudet plasmassa laskivat suhteellisen nopeasti myös intranasaalisen

annostelun jälkeen. Suuremmat annokset voivat olla tarpeen rauhoittavan vaikutuksen pidentämiseksi. Lisätutkimuksia tarvitaan intranasaalisen deksmedetomidiniin optimaalisen annostelun määrittämiseksi. Intranasaalisesti annettava deksmedetomidini ainoana lääkeaineena ei ehkä ole riittävä lapsipotilaiden MRI-sedaatioille, ja yhdistelmiä muiden rauhoittavien aineiden, pääasiassa GABA_A-reseptorimodulaattoreiden kanssa, voidaan tarvita.

Joissakin aikaisemmissa tutkimuksissa on arvioitu takautuvasti deksmedetomidiniin vaikutusta propofolin kulutukseen lasten MRI-sedaatiossa (Boriosi *ym.*, 2017). Aikaisemmissa tutkimuksissa pediatriiset potilaat sedatoitiin MRI:a varten laskimonsisäisellä propofolilla ja 0,5-2 µg / kg laskimonsisäisellä deksmedetomidinilla. Deksmedetomidiniin käyttö osana rauhoittavaa hoitoa pienensi propofolin kulutusta ja hengitysteiden komplikaatioita verrokkiryhmään verrattuna.

Tuloksemme viittaavat siihen, että lapsille on annettava huomattavasti vähemmän tiopentaalia MRI-tutkimusta varten, kun intranasaalista deksmedetomidiniä käytetään esilääkityksenä. Ennen intranasaalisen deksmedetomidiniin käyttöä on lisähappea jouduttu antamaan merkittävälle määrälle potilaista. Ottaen huomioon, että tiopentaali voi aiheuttaa hengityselinten lamaa ja muita haitallisia vaikutuksia, niin huomattavasti pienempi tiopentaalin kulutus katsotaan nyt hyödylliseksi ja se voi vähentää lasten haittavaikutusten riskiä. Löydöksemme viittaavat siihen, että intranasaalisen deksmedetomidiniin käyttö esilääkityksenä voi suojata potilaita hyperkapnian ja hengityselinten vajaatoiminnan vuoksi, joita joskus hapen antaminen aiheuttaa.

Lähes kaikki (98 %) deksmedetomidini-ryhmän potilaista saivat tiopentaalia johtuen ahdistuneisuudesta siirryttäessä sairaalavuoteesta MRI-huoneeseen. Lisäsedation tarpeen vähentämiseksi intranasaalisen deksmedetomidiniin jälkeen saattaa olla syytä odottaa, kunnes potilas nukahtaa uudelleen MRI-sängyssä. Kahden sedatiivisen aineen käyttö kahdella eri mekanismilla näyttävät edustavan turvallista protokollaa riittävän hengityksen säilyttämiseksi ja hemodynaamisen kontrollin ylläpitämiseksi MRI-sedaatioon tulevilla lapsipotilailla. Intranasaalisen deksmedetomidiniin käyttö esilääkityksenä ei kuitenkaan näytä täysin poistavan GABA_A-reseptorimodulaattoreiden tarvetta. Tuloksemme osoittivat, että deksmedetomidiniin intranasaalisesti annettu annos 2-3 µg / kg imeytyi suhteellisen nopeasti ja saavutti hyväksyttävän sedation lapsilla, jotka tarvitsivat ambulatorista rauhoittumista. Intranasaalinen deksmedetomidini osoitti lapsilla samankaltaisia ominaisuuksia kuin aikuisilla, mutta huippupitoisuudet ja altistus lääkkeelle näyttivät vähenevän iän myötä. Lisätutkimukset intranasaalisen deksmedetomidiniin optimaalisista annostus- ja annostusmenetelmistä MRI-hoitoon liittyvissä sedaatioissa ovat perusteltuja.

Toisessa tutkimuksessa (Uusalo *et al.*) intranasaalinen deksmedetomidini alensi aiempaan nähden merkittävästi tiopentaalin tarvetta lapsipotilaiden ambulatorisessa sedaatiossa. Tiopentaalin kanssa tapahtuvaan sedation verrattuna intranasaalisen deksmedetomidiniin käyttö esilääkityksenä vähentää

sympatoadrenaalista stressireaktiota, ei vaaranna hengitystä ja sillä on erinomainen palautumisprofiili pediatristen potilaiden MRI-sedaatiossa.

Lopuksi

Deksmedetomidiini on erittäin selektiivinen keskushermoston α_2 -adrenergisten reseptorien agonisti, jolla on todettu olevan sekä rauhoittava, ahdistusta lievittävä että analgeettinen vaikutus. Deksmedetomidiinilla on useita toivottavia kliinisiä vaikutuksia, joista mm. yhteistyön mahdollistava sedaatio, luonnollinen uni, sekä kipua ja pahoinvointia lieventävä vaikutus

Deksmedetomidiinilla on useita etuja verrattuna yleisemmin käytettyihin rauhoittaviin aineisiin. Vaikka sen vaikutus on rauhoittava ja kipua lievittävä se aiheuttaa vähemmän hengityslamaa toisin kuin muut sedatiivit. Koska deksmedetomidiinin kanssa voi ilmetä bradykardiaa- ja hypotensiota, on oltava varovainen annettaessa tätä lääkettä potilaille. Deksmedetomidiinilla on additiivinen vaikutus analgesiaan opioidien kanssa. Deksmedetomidiini aiheuttaa sympatolyysin eli verenkierron tasaantumisen, stressivasteen tasaantumisen ja hapenkulutuksen laskun. Deksmedetomidiini estää myös lihasvärinää.

Deksmedetomidiinia voidaan antaa nenän limakalvolle, suun limakalvolle, lihakseen, ihon alle ja laskimoon. Suun kautta annosteltaessa deksmedetomidiinin imeytyminen on huonoa. Deksmedetomidiinilla on useita off-label käyttöaiheita kuten lasten toimenpidesedaatio, analgesia, anestesian induktio, palliatiivinen hoito, anestesian adjuvanttina, deliriumin hoito ja vieroitusoireiden hoito. Jotta deksmedetomidiinin potentiaalia voitaisiin hyödyntää parhaiten, tulee henkilökuntaa kouluttaa lääkkeen vaikutusprofiilista sekä annostelutavoista.

Kirjallisuusviitteet

- Aantaa, R. ym. (2015) "Sedation options for the morbidly obese intensive care unit patient: A concise survey and an agenda for development", *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 10(1), ss. 4–9. doi: 10.1186/s40248-015-0007-2.
- Abulebda, K. ym. (2018) "A Comparison of Safety and Efficacy of Dexmedetomidine and Propofol in Children with Autism and Autism Spectrum Disorders Undergoing Magnetic Resonance Imaging", *Journal of Autism and Developmental Disorders*. Springer US, 48(9), ss. 3127–3132. doi: 10.1007/s10803-018-3582-1.
- Ahmed, S. ym. (2015) "Propofol-Based Procedural Sedation with or without Low-Dose Ketamine in Children", *Journal of Pediatric Intensive Care*, 05(01), ss. 001–006. doi: 10.1055/s-0035-1568152.
- Barr, J. ym. (2012) "Room F, 10/17/2000 2: 00 PM - 4: 00 PM (PS) A Double-Blind, Randomized Comparison of IV Lorazepam Vs. Midazolam for Sedation of ICU Patients Via a Pharmacologic Model", *Anesthesiology*, 93(Supplement), s. A-472. doi: 10.1097/00000542-200009001-00472.
- Barzegar, M. ym. (2017) "Clonidine sedation effects in children during electroencephalography", *Acta Medica Iranica*, 55(9), ss. 568–572.
- Boriosi, J. P. ym. (2017) "A retrospective comparison of propofol alone to propofol in combination with dexmedetomidine for pediatric 3T MRI sedation", *Pediatric Anesthesia*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 27(1), ss. 52–59. doi: 10.1111/pan.13041.
- Cravero, J. P. ja Blike, G. T. (2004) "Review of pediatric sedation", *Anesthesia and Analgesia*, 99(5), ss. 1355–1364. doi: 10.1213/01.ANE.0000134810.60270.E8.
- Croxtall, J. D. (2011) "Clonidine Extended-Release", *Pediatric Drugs*, 13(5), ss. 329–336. doi: 10.2165/11208100-000000000-00000.
- Devlin, J. W. ja Roberts, R. J. (2011) "Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: Benzodiazepines, propofol, and opioids", *Anesthesiology Clinics*, 29(4), ss. 567–585. doi: 10.1016/j.anclin.2011.09.001.
- Ebert Ph.D., Thomas J., M. D. ym. (2000) "The Effects of Increasing Plasma Concentrations of Dexmedetomidine in Humans", *Anesthesiology*, 93(2), ss. 382–394.
- Ergul, Y. ym. (2015) "Electrocardiographic and electrophysiologic effects of dexmedetomidine on children", *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*, 38(6), ss. 682–687. doi: 10.1111/pace.12623.

Ertler, R. A. G. ym. (1999) "Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent", 75246(December), ss. 13–22.

Feinstein, J. A. ym. (2019) "Outpatient Prescription Opioid Use in Pediatric Medicaid Enrollees With Special Health Care Needs", *Pediatrics*, 143(6), s. e20182199. doi: 10.1542/peds.2018-2199.

Gadalla, F. ja Spencer, J. (1996) "Prolonged delirium after propofol", *Canadian Journal of Anaesthesia*, 43(8), s. 877. doi: 10.1007/BF03013043.

Galeiras, R. ym. (2018) "Procedural sedation and analgesia during enzymatic debridement of burn patients", *Annals of Burns and Fire Disasters*, 31(3), ss. 223–227.

Giovannitti, J. A., Thoms, S. M. ja Crawford, J. J. (2015a) "Alpha-2 Adrenergic Receptor Agonists: A Review of Current Clinical Applications", *Anesthesia Progress*, 62(1), ss. 31–38. doi: 10.2344/0003-3006-62.1.31.

Giovannitti, J. A., Thoms, S. M. ja Crawford, J. J. (2015b) "Alpha-2 Adrenergic Receptor Agonists: A Review of Current Clinical Applications", *Anesthesia Progress*, 62(1), ss. 31–38. doi: 10.2344/0003-3006-62.1.31.

Glasier, C. M. ym. (1995) "Rectal thiopental sodium for sedation of pediatric patients undergoing MR and other imaging studies", *American Journal of Neuroradiology*, 16(1), ss. 111–114.

Goldman, N., Frankenthaler, M. ja Klepacz, L. (2019) "The Efficacy of Ketamine in the Palliative Care Setting: A Comprehensive Review of the Literature", *Journal of Palliative Medicine*, XX(Xx), s. jpm.2018.0627. doi: 10.1089/jpm.2018.0627.

Gupta, S. ym. (2015) "Role of dexmedetomidine in early extubation of the intensive care unit patients", *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 31(1), s. 92. doi: 10.4103/0970-9185.150554.

Hansen, T. G. (2015) "Sedative medications outside the operating room and the pharmacology of sedatives", *Current Opinion in Anaesthesiology*, 28(4), ss. 446–452. doi: 10.1097/ACO.0000000000000202.

Hilliard, N., Brown, S. ja Mitchinson, S. (2015) "A case report of dexmedetomidine used to treat intractable pain and delirium in a tertiary palliative care unit", *Palliative Medicine*, 29(3), ss. 278–281. doi: 10.1177/0269216314556923.

Hoy, S. M. ja Keating, G. M. (2011) "Dexmedetomidine", *Drugs*. Springer International Publishing, 71(11), ss. 1481–1501. doi: 10.2165/11207190-000000000-00000.

Iirola, T. ym. (2011) "Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration", *European Journal of Clinical Pharmacology*, 67(8), ss. 825–831. doi: 10.1007/s00228-011-1002-y.

Jun, J. H. ym. (2017) "The effects of intranasal dexmedetomidine premedication in children: a systematic

review and meta-analysis", *Canadian Journal of Anesthesia*. Springer US, 64(9), ss. 947–961. doi: 10.1007/s12630-017-0917-x.

Koroglu, A. *ym.* (2005) "Sedative, haemodynamic and respiratory effects of dexmedetomidine in children undergoing magnetic resonance imaging examination: Preliminary results", *British Journal of Anaesthesia*, 94(6), ss. 821–824. doi: 10.1093/bja/aei119.

Lahtinen, M. *ym.* (2011) "Pharmacokinetics of prolonged infusion of high-dose dexmedetomidine in critically ill patients", *Critical Care*, 15(5), s. R257. doi: 10.1186/cc10518.

Li, B. L. *ym.* (2016) "A comparison of intranasal dexmedetomidine for sedation in children administered either by atomiser or by drops", *Anaesthesia*, 71(5), ss. 522–528. doi: 10.1111/anae.13407.

Lodenius, Å. *ym.* (2016) "Sedation with Dexmedetomidine or Propofol Impairs Hypoxic Control of Breathing in Healthy Male VolunteersA Nonblinded, Randomized Crossover Study", *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, (X), ss. 1–16. doi: 10.1097/ALN.0000000000001236.

Lowenthal, D. T., Matzek, K. M. ja MacGregor, T. R. (1988) "Clinical Pharmacokinetics of Clonidine", *Clinical Pharmacokinetics*, 14(5), ss. 287–310. doi: 10.2165/00003088-198814050-00002.

Mason, K. P. *ym.* (2014) "Hemodynamic response to fluid management in children undergoing dexmedetomidine sedation for MRI", *American Journal of Roentgenology*, 202(6), ss. 574–579. doi: 10.2214/AJR.13.11580.

Mason, K. P. *ym.* (2017) "Feasibility of measuring memory response to increasing dexmedetomidine sedation in children", *British Journal of Anaesthesia*. The Author(s), 118(2), ss. 254–263. doi: 10.1093/bja/aew421.

Mekitarian Filho, E. (2017) "Is dexmedetomidine the gold standard for pediatric procedural sedation and anxiolysis?", *Revista da Associação Médica Brasileira*, 63(4), ss. 299–300. doi: 10.1590/1806-9282.63.04.299.

Neubert, A. *ym.* (2017) "The CLOSED trial; CLonidine compared with midazolam for SEDation of paediatric patients in the intensive care unit: Study protocol for a multicentre randomised controlled trial", *BMJ Open*, 7(6), ss. 1–15. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016031.

Nguyen, V. *ym.* (2017) "Alpha-2 Agonists", *Anesthesiology Clinics*. Elsevier, 35(2), ss. 233–245. doi: 10.1016/j.anclin.2017.01.009.

O'Hara, C., Tamburro, R. F. ja Ceneviva, G. D. (2017) "Dexmedetomidine for Sedation during Withdrawal of Support", *Palliative Care*, 9, ss. 15–18. doi: 10.4137/PCRT.S27954.

Patel, C. R. *ym.* (2012) "Effect of intravenous infusion of dexmedetomidine on perioperative haemodynamic changes and postoperative recovery: A study with entropy analysis", *Indian Journal of Anaesthesia*, 56(6), ss. 542–546. doi: 10.4103/0019-5049.104571.

Pichot, C., Ghignone, M. ja Quintin, L. (2012) "Dexmedetomidine and clonidine: From second- to first-line sedative agents in the critical care setting?", *Journal of Intensive Care Medicine*, 27(4), ss. 219–237. doi: 10.1177/0885066610396815.

POTTS, A. L. *ym.* (2009) "Dexmedetomidine pharmacokinetics in pediatric intensive care – a pooled analysis", *Pediatric Anesthesia*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 19(11), ss. 1119–1129. doi: 10.1111/j.1460-9592.2009.03133.x.

Rungwattanakit, P. *ym.* (2019) "Perioperative Factors Associated with Severe Pain in Post-Anesthesia Care Unit after Thoracolumbar Spine Surgery: A Retrospective Case-Control Study", *Asian Spine Journal*. doi: 10.31616/asj.2018.0121.

Sakurai, Y. *ym.* (2010) "Buccal administration of dexmedetomidine as a preanesthetic in children", *Journal of Anesthesia*, 24(1), ss. 49–53. doi: 10.1007/s00540-009-0863-z.

Sellas, M. N. *ym.* (2019) "Dexmedetomidine for the Management of Postoperative Pain and Sedation in Newborns", *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 24(3), ss. 227–233. doi: 10.5863/1551-6776-24.3.227.

Tabari, M., Alipour, M. ja Esalati, H. (2013) "Evaluation of Oral Tiazinidine Effects on [intraoperative] Hemodynamic Responses During Direct Laryngoscopy Under General Anesthesia", *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 15(7), ss. 541–546. doi: 10.5812/ircmj.11540.

Takala, R. ja Lång, M. (2014) "kirja1.pdf".

Uusalo, P. *ym.* (2019) "Premedication with intranasal dexmedetomidine decreases barbiturate requirement in pediatric patients sedated for magnetic resonance imaging: A retrospective study", *BMC Anesthesiology*. BMC Anesthesiology, 19(1), ss. 1–8. doi: 10.1186/s12871-019-0690-1.

Weerink, M. A. S. *ym.* (2017) "Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine", *Clinical Pharmacokinetics*. Springer International Publishing, 56(8), ss. 893–913. doi: 10.1007/s40262-017-0507-7.

Whelan MA, D. M. (2010) ."Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy", *Neurology.*, 17;75(7):6.

Wong, J. *ym.* (2012) "Cardiovascular effects of dexmedetomidine sedation in children", *Anesthesia and*

Analgesia, 114(1), ss. 193–199. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182326d5a.

Yuen, V. M. *ym.* (2008) "A comparison of intranasal dexmedetomidine and oral midazolam for premedication in pediatric anesthesia: A double-blinded randomized controlled trial", *Anesthesia and Analgesia*, 106(6), ss. 1715–1721. doi: 10.1213/ane.0b013e31816c8929.

Yuen, V. M. *ym.* (2010) "Optimal timing for the administration of intranasal dexmedetomidine for premedication in children", *Anaesthesia*, 65(9), ss. 922–929. doi: 10.1111/j.1365-2044.2010.06453.x.

Yuen, V. M. *ym.* (2012) "A randomised comparison of two intranasal dexmedetomidine doses for premedication in children", *Anaesthesia*, 67(11), ss. 1210–1216. doi: 10.1111/j.1365-2044.2012.07309.x.

Yuen, V. M. *Y.* (2010) "Dexmedetomidine: Perioperative applications in children", *Paediatric Anaesthesia*, 20(3), ss. 256–264. doi: 10.1111/j.1460-9592.2009.03207.x.

Zhuang, P. J. *ym.* (2011) "Postoperative respiratory and analgesic effects of dexmedetomidine or morphine for adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnoea", *Anaesthesia*, 66(11), ss. 989–993. doi: 10.1111/j.1365-2044.2011.06817.x.